

На правах рукописи

Кузнецова Наталья Викторовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ТЕЧЕНИЯ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН
С ВПЕРВЫЕ РАЗВИВШИМСЯ НЕОСЛОЖНЕННЫМ
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Габинский Ян Львович**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор **Антюфьев Владимир Федорович**

кандидат медицинских наук, доцент **Липченко Александр Анатольевич**

Ведущая организация

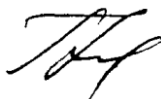
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «28» декабря 2010 г. в «14» часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «26» ноября 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Наиболее значимый контингент больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) представлен мужчинами трудоспособного возраста, проживающими в крупных промышленных центрах. Эти пациенты нуждаются в своевременной оценке прогноза дальнейшего течения заболевания и выработке эффективных алгоритмов профилактики повторных сердечно-сосудистых событий с учётом современных диагностических возможностей. Данная категория больных, несмотря на широкое внедрение тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), имеет риск развития безболевой ишемии миокарда или возобновления приступов стенокардии (СК) в течение первого года постинфарктного периода (Голиков А.П. и соавт. 2007, Цеденова Е.А. и соавт. 2007, Сулимов В.А. и соавт. 2008, Меркулов Е.В., Самко А.Н. 2009).

Влияние основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их сочетаний на развитие ИБС в популяции достаточно хорошо известно (Бокерия Л.А. 2007, Шальнова С.А., Деев А.Д. 2008, Оганов Р.Г. 2009). По результатам крупных рандомизированных исследований определены риски развития нефатального ИМ и смерти от ИБС (INTERHEART, Framingham). Однако среди ведущих факторов кардиоваскулярного риска в популяции немаловажное значение в отношении течения ишемической болезни сердца имеют экологические факторы и загрязнение окружающей среды автотранспортом и предприятиями основных отраслей промышленности (черная и цветная металлургия, энергетика, машиностроение, химические производства) (Голуб А.А. 2001, Кавешников Н.Т. 2006). К крупным промышленным центрам с широким спектром ФР относится и город Екатеринбург.

Развитие стенокардии после перенесенного инфаркта миокарда может быть следствием неполной реваскуляризации, возникновения рестеноза в стенте, а также прогрессирования атеросклероза в нативном коронарном русле (Сейидов В.Г. и соавт. 2006, Соколова С.О. и соавт. 2006, Ruygrok P.N. et al. 2001, Babapulle M.N. et al. 2002, Colombo A. et al. 2003). В

частности, остается дискуссионным вопрос о сроках рецидива СК после успешного восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии (ИЗА) и факторах, способствующих ее развитию.

Учет вклада каждого фактора (анамнестического, клинического, лабораторного и инструментального) в возникновение коронарной недостаточности в постинфарктном периоде имеет большое значение для выбора лечебных и профилактических мероприятий. Инструментом, позволяющим оценить влияние выше упомянутых обстоятельств, является математическая модель, описывающая их взаимосвязь.

Для оценки суммарного риска развития ССЗ разработано несколько моделей (Боровиков В.П. 1997, O'Connor G.T. et al. 1998, Mehran R. et al. 1999). Первой была Фрамингемская шкала оценки риска развития ССЗ и смерти от них в ближайшие 10 лет. В 2003 году экспертами Европейского общества кардиологов создана шкала SCORE. Эти шкалы были применимы только для лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза. Российскими учеными разработан новый способ оценки риска развития, прогрессирования и смерти от ССЗ в ближайшие десять лет для лиц с клиническими проявлениями атеросклероза (Оганов Р.Г. и соавт. 2004). В зарубежной литературе имеются публикации, в которых авторы оценивали факторы, влияющие на течение ИБС после перенесенного инфаркта миокарда, развитие повторного ИМ, инсульта или смерти у пациентов со стабильной стенокардией (Holmes D.R. et al. 2002, Clayton T.C. et al. 2005, Thom T. et al. 2006). Основными факторами, связанными с неблагоприятным течением ИБС, были тяжелая сопутствующая патология, сахарный диабет, сниженная фракция выброса левого желудочка и возраст.

В изученной литературе нам не встретились работы, в которых бы оценивалось течение постинфарктного периода (ПиП) у мужчин трудоспособного возраста крупного промышленного центра. В отечественных и зарубежных публикациях мы не нашли данных о влиянии различных обстоятельств на возникновение стенокардии в различные сроки постинфарктного периода в зависимости от вида проведенной реперфузионной терапии.

Эти обстоятельства стали основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования

Разработка методов прогнозирования течения постинфарктного периода у мужчин трудоспособного возраста города Екатеринбурга как крупного промышленного центра на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных данных и показателей качества жизни.

Задачи работы

1. Изучить частоту встречаемости основных факторов риска развития ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста крупного промышленного центра на момент развития первичного неосложненного инфаркта миокарда.

2. Проанализировать сроки возникновения стенокардии в течение первого года постинфарктного периода у пациентов с различными видами реперфузионной терапии.

3. Оценить динамику показателей велоэргометрической (ВЭМ) пробы в течение первого года постинфарктного периода и сопоставить изменения продолжительности ВЭМ-пробы, мощности выполненной нагрузки и положения сегмента ST со степенью поражения коронарного русла.

4. Выявить основные тренды показателей качества жизни.

5. На основании изученных факторов кардиоваскулярного риска, клинического течения постинфарктного периода, динамики показателей ВЭМ-пробы и параметров качества жизни разработать математические модели прогноза развития стенокардии с 4-го по 6-ой и с 7-го по 12-ый месяцы постинфарктного периода.

6. Выявить основные предикторы возобновления коронарной недостаточности в различные сроки постинфарктного периода после чрескожного коронарного вмешательства и тромболитической терапии.

Научная новизна

Решена важная научная задача разработки алгоритма прогнозирования возникновения стенокардии у мужчин трудоспособного возраста после впервые развившегося неосложненного инфаркта миокарда.

Установлены сроки возникновения стенокардии при различных способах восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии. Определено состояние коронарного русла у данной категории пациентов.

Дана оценка показателей ВЭМ-пробы, проводимой на 1-ом, 3-ем, 6-ом и 12-ом месяцах после развития ИМ и оценены их прогностические возможности относительно тяжести поражения коронарного русла.

В зависимости от вида проведенной реперфузионной терапии и возникновения стенокардии показано изменение качества жизни больных по шкалам, характеризующим физический и психосоциальный компоненты.

Разработаны математические модели прогноза возобновления приступов стенокардии у мужчин трудоспособного возраста с впервые развившимся неосложненным инфарктом миокарда, которым осуществлялись различные виды реперфузионной терапии в сроки с 4-го по 6-ой и с 7-го по 12-ый месяцы постинфарктного периода. Выделены основные факторы, влияющие на возникновение коронарной недостаточности в течение первого года постинфарктного периода.

Практическая значимость

Выявлена высокая частота встречаемости основных факторов риска ишемической болезни сердца среди мужчин трудоспособного возраста с впервые развившимся неосложненным инфарктом миокарда, проживающих в экологически неблагоприятных условиях крупного промышленного центра.

Определены сроки развития СК в постинфарктном периоде в зависимости от метода восстановления кровотока по инфарктзависимой артерии.

Обоснована целесообразность активного динамического наблюдения за пациентами трудоспособного возраста после впервые развившегося инфаркта миокарда, особенно в течение первого года, когда имеется высокий риск рецидива коронарной недостаточности.

Разработаны модели математического прогноза появления стенокардии для разных сроков постинфарктного периода в зависимости от вида проведенной реперфузионной терапии, учитывающие анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Для сроков с 4-го по 6-ой и с 7-го по 12-ый месяцы постинфарктного периода в зависимости от метода восстановления кровотока по инфарктзависимой артерии выявлены основные факторы, влияющие на появление стенокардии в данный временной период. Составлен алгоритм прогнозирования течения постинфарктного периода для мужчин работоспособного возраста.

Полученные данные могут служить ориентиром в отношении организации реабилитационных программ на этапе постгоспитального наблюдения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Мужчины трудоспособного возраста, проживающие в крупном промышленном центре, на момент впервые развившегося инфаркта миокарда имеют такие особенности факторов риска ишемической болезни сердца, как высокая распространенность курения, гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и гипертонической болезни.

2. Время возникновения коронарной недостаточности в постинфарктном периоде зависит от метода реперфузионной терапии и имеет пик частоты приступов стенокардии на 6-ом месяце при восстановлении кровотока по инфарктзависимой артерии методом тромболитической терапии и два пика – на 6-ом и 9-ом месяцах после реперфузионной терапии при помощи первичного чрескожного коронарного вмешательства.

3. По динамике показателей ВЭМ-пробы в постинфарктном периоде можно косвенно судить о степени поражения коронарного русла.

4. Несмотря на отсутствие стенокардии и проводимые реабилитационные мероприятия в постинфарктном периоде, у мужчин сохраняется снижение качества жизни по шкалам, отражающим психосоциальную составляющую.

5. В ходе анализа причин возникновения приступов стенокардии в постинфарктном периоде следует учитывать анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели, которые различаются в зависимости от метода восстановления кровотока по инфарктзависимой артерии и времени, прошедшего после развития инфаркта миокарда.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», учебный процесс кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ВПО «Уральская государственная

медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Получена приоритетная справка на изобретение «Способ прогнозирования появления стенокардии в первый год постинфарктного периода у мужчин трудоспособного возраста с первичным неосложненным инфарктом миокарда и проведенной тромболитической терапией», регистрационный номер 2010137360 от 07.09.2010 г.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены на II и IV Съездах кардиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2007; Ханты-Мансийск, 2009), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009), клинической конференции в ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» (Екатеринбург, 2009), ежегодном конкурсе молодых ученых и студентов ГОУ ВПО УГМА Росздрава (Екатеринбург, 2010).

Публикации

Опубликовано 9 работ, в том числе 1 - в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК РФ (Уральский медицинский журнал).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, главы построения математических моделей, обсуждений полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений. Список проанализированной литературы включает 124 отечественных и 105 зарубежных источников. Работа содержит 9 таблиц и 17 рисунков.

Материалы и методы

В исследование включено 114 мужчин трудоспособного возраста, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Уральский институт кардиологии» г. Екатеринбурга по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с сентября 2006 по март 2008 года. В зависимости от метода восстановления кровотока в ИЗА обследуемые были распределены на две группы. В первую вошли 62 пациента (средний возраст $52,98 \pm 5,24$ года), у

которых восстановление кровотока по ИЗА достигнуто при помощи первичного ЧКВ с установкой одного или нескольких металлических стентов (группа больных с ЧКВ). Обследуемые этой группы имели атеросклеротическую бляшку только в ИЗА или одновременно с поражением инфарктзависимого сосуда у них присутствовали гемодинамически незначимые стенозы еще в одном бассейне коронарной артерии. Вторую группу - 52 человека (средний возраст $48,57 \pm 8,7$ года) - составили пациенты без инвазивных вмешательств на инфарктзависимой артерии (группа больных с ТЛТ). Это были лица после успешной тромболитической терапии со стенозом ИЗА менее 70% и неизмененными другими артериальными бассейнами.

Локализация атеросклеротической бляшки только в ИЗА была выявлена у 16 (25,8%) мужчин с ЧКВ и у 12 (23%) обследуемых с восстановлением кровотока по ИЗА методом тромболитической терапии. В обеих группах поражение других коронарных сосудов было гемодинамически незначимым (менее 50% перекрытия диаметра просвета сосуда) и не затрагивало более одного артериального бассейна. Время от развития болевого приступа до начала проведения реперфузионной терапии в группе больных с ЧКВ составило в среднем 3 часа (медиана 190 минут), в группе пациентов с ТЛТ - 1,5 часа (медиана 102 минуты) ($p < 0,001$).

По социальному положению в обеих группах преобладали рабочие - 44 человека (70,9%) в группе с выполненным ЧКВ, 32 (61,5%) - в группе с проведенной ТЛТ.

Обследуемые были сопоставимы по следующим признакам: возраст, место жительства, оказание медицинской помощи одним и тем же лечебным учреждением. Критериями исключения из исследования явились: осложненное течение ИМ, наличие сахарного диабета и тяжелой сопутствующей патологии.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение года после развития ИМ. За это время состоялись 3 визита обследуемых к врачу-кардиологу - через 3, 6 и 12 месяцев после ИМ, в ходе которых выяснялось наличие у пациента симптомов коронарной недостаточности, отражалась интенсивность физической активности, оценивался образ жизни,

проводилась коррекция медикаментозной терапии. Все больные принимали аспирин 100 мг/сутки; бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины в индивидуально подобранных дозах. Пациенты после ЧКВ принимали клопидогрель (Плавикс или Зилт) по 75 мг/сутки в течение года.

На каждом визите обследуемые выполняли пробу с дозированной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометрической стресс-системе Case TM Version V 6.5 (фирма GE Medical Systems, Германия) по стандартному протоколу. Коронароангиография (КАГ) проводилась по методике Judkins (Judkins M.P. 1967) трансфеморальным доступом справа. В качестве рентгеноконтрастного препарата использовался ОМНИПАК 350. Исследование выполнялось на ангиографическом комплексе SIEMENS AXIOM ARTIS (Siemens, Германия). Для определения степени стеноза ИЗА использовали классификацию атеросклеротических поражений коронарных артерий Ю.С. Петросяна и Л.С. Зингермана (1973), по которой стеноз с перекрытием до 50% диаметра просвета сосуда считается умеренным, от 50% до 75% - выраженным, более 75% - резким. Гемодинамически значимым считали сужение просвета сосуда более 75% по диаметру. При наличии рестеноза в стенке значимым считалось сужение просвета артерии более 50%. При проведении ЧКВ на ИЗА всем пациентам были имплантированы металлические стенты. Для оценки степени восстановления коронарного кровотока использовали классификацию TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, 1987), в соответствии с которой степень 0 и I – полная или почти полная окклюзия, степень II – частично окклюзированная артерия с замедленным кровотоком, степень III – полное восстановление проходимости коронарной артерии. Результат ЧКВ считался успешным при наличии кровотока по ИЗА TIMI III, остаточного стеноза в месте стентирования не более 10%.

Качество жизни определялось с помощью русифицированного аналога неспецифичного опросника “SF-36 Health Status Survey”, который респонденты самостоятельно заполняли перед выпиской из стационара, на 3, 6 и 12 месяцев ПИП. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка

указывает на лучшее КЖ. Количественно оценивали следующие показатели: 1. «физическое функционирование», 2. «ролевые ограничения», 3. «физическая боль», 4. «общее здоровье», 5. «энергичность», 6. «социальное функционирование», 7. «эмоциональное состояние», 8. «психическое здоровье». Показатели с 1-го по 4-ый характеризуют физическую составляющую КЖ, с 5-го по 8-ой – психосоциальную.

Статистическая обработка материала проведена на IBM – совместимом персональном компьютере (Pentium IV) с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT и Microsoft Excel 2003. Непрерывные переменные представлены в виде Me (25-75 %) (медиана, 25 и 75 перцентиль). Достоверность различий непрерывных величин определяли с помощью критерия Student-Newman-Keuls. При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0.05$. Математические модели строили с помощью регрессионного анализа в среде Excel. Выбор наиболее значимых независимых переменных проводили при помощи корреляционного анализа. После формирования математических моделей определяли значение нижней границы доверительного интервала (ДИ) для определения вероятности правильного прогноза.

Результаты исследования и их обсуждение

Заболеваемость ИБС в различных географических зонах России варьирует в широких пределах, что определяется демографической структурой, образом жизни и соотношением различных факторов риска (Мейманалиев Т.С. 1989, Константинов В.В. 1993, Огарков М.Ю. 2003).

Среди обследованных нами мужчин трудоспособного возраста на момент развития первичного неосложненного ИМ отмечена высокая частота курения, составившая 88%, в то время как распространенность табачной зависимости среди мужчин в странах Европы не превышает 35%.

Гиперлипидемия, в частности уровень общего холестерина (ОХС) более 5 ммоль/л, выявлена у 70% мужчин. Кроме того, регистрировались высокие показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) - у 72%, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) – у 60% и низкие значения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – у 55% обследуемых.

Абдоминальное ожирение, диагностированное при измерении окружности талии, выявлено у 63% мужчин. Отягощенная наследственность по ИБС выявлена у 62% мужчин. Гипертоническая болезнь (ГБ) до развития ИМ среди мужчин трудоспособного возраста крупного промышленного города встречалась в 51%, что превышает данные Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, согласно которым заболеваемость данной патологией среди мужчин Российской Федерации составляет 39% случаев.

Таким образом, у мужчин трудоспособного возраста крупного промышленного центра с высокой загрязненностью окружающей среды, большим количеством автотранспорта и промышленных предприятий различных отраслей, имеется особенность, заключающаяся в высокой распространенности факторов риска ИБС, особенно курения, гиперлипидемии, низкого уровня ЛПВП, абдоминального ожирения и артериальной гипертензии.

По нашим данным у обследуемых обеих групп с 1-го по 3-ий месяц ПиП отсутствовала клиника СК. За период с 4-го по 6-ой месяц коронарная недостаточность зарегистрирована у 11 мужчин (17,7%) с ЧКВ и 12 обследуемых (23%) с ТЛТ. С начала 7-го по конец 12-го месяца СК появилась у 16 пациентов (25,8%) с ЧКВ и 4 мужчин (7,6%) с ТЛТ (Рис.1).



Рис. 1. Сроки возникновения стенокардии у мужчин обеих групп в постинфарктном периоде

Сравнение факторов риска ИБС у мужчин с возникновением коронарной недостаточности в ПиП и пациентов без стенокардии, выявило некоторые особенности (таб. 1).

Таблица 1

Факторы, влияющие на рецидив стенокардии в постинфарктном периоде у мужчин трудоспособного возраста

Факторы	Частота встречаемости		Достоверность различий между процентными показателями, р
	Пациенты со стенокардией (n=43)	Пациенты без стенокардии (n=71)	
Курение после ИМ	31 (72%)	23 (32,3%)	<0,001
Низкая физическая активность	34 (79%)	23 (32,3%)	<0,001
Не достигнуты целевые показатели липидограммы	17 (39,5%)	9 (12,6%)	<0,001
Окружность талии более 102см	38 (88,3%)	31 (43,6%)	<0,001
Повышенное АД	13 (30,2%)	7 (9,8%)	0,002
Отсутствие реабилитации в санатории	21 (48,8%)	8 (11,2%)	<0,001

Развитию СК оказались более подвержены пациенты с недостаточной физической активностью, окружностью талии более 102 см, не достигшие целевых показателей липидного спектра и уровня артериального давления, не прошедшие санаторный этап реабилитации и продолжающие курить.

Достоверное увеличение продолжительности нагрузочной пробы на 3-ем месяце ПиП отмечается у пациентов как без рецидива коронарной недостаточности, так и с последующим возникновением СК в течение года. В группе пациентов с ЧКВ без стенокардии средняя продолжительность ВЭМ-пробы увеличилась с 8,0 до 11,2 минут ($p<0,05$), а среди мужчин с появлением стенокардии с 7,3 до 10,1 минуты ($p<0,05$). Однако в последующем у пациентов с ЧКВ и появлением СК обращало внимание отсутствие достоверного прироста времени на 6-ом и 12-ом месяцах. Так,

через полгода от момента развития ИМ обследуемые выполняли ВЭМ-пробу от 8 до 14,3 минут (медиана 11 минут); $p>0,05$, а через год продолжительность теста с ФН колебалась от 9 до 16 минут (медиана 10 минут). Отмечалось некоторое снижение продолжительности времени выполнения велоэргометрической пробы через год от момента развития инфаркта миокарда по сравнению с 6-ым месяцем, но оно было недостоверным; $p>0,05$ (рис.2).

Продолжительность ВЭМ-пробы

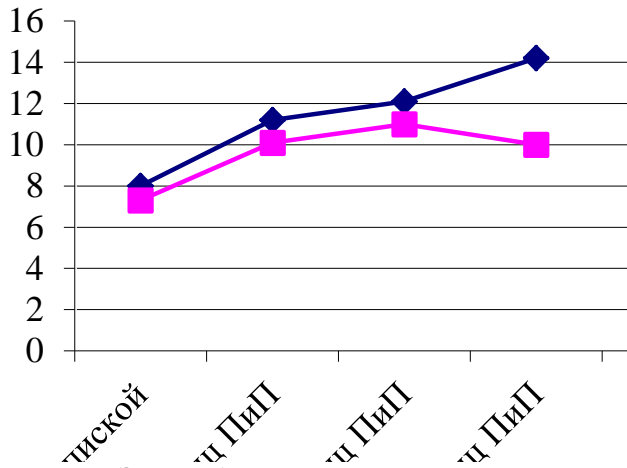


Рис. 2. Продолжительность ВЭМ-пробы у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством в зависимости от возникновения стенокардии

У пациентов после ТЛТ к 3-му месяцу было также выявлено достоверное увеличение продолжительности ВЭМ-пробы: у мужчин без СК с 8 до 10,2 минут ($p<0,05$), у больных с последующим возникновением СК с 7,1 до 10,3 минут ($p<0,05$). Среди обследуемых без рецидива коронарной недостаточности к 6-му и 12-му месяцам происходит достоверное увеличение средней продолжительности ВЭМ-пробы и достигает 12 и 14 минут соответственно. Пациенты группы ТЛТ с рецидивом СК к 6-му месяцу ПиП имеют достоверное снижение продолжительности ВЭМ-пробы до 9,2 минут, а к 12 месяцу в этой группе отмечается достоверное увеличение времени выполнения теста с ФН до 11,3 минут; $p<0,05$ (рис. 3).

Продолжительность ВЭМ-пробы

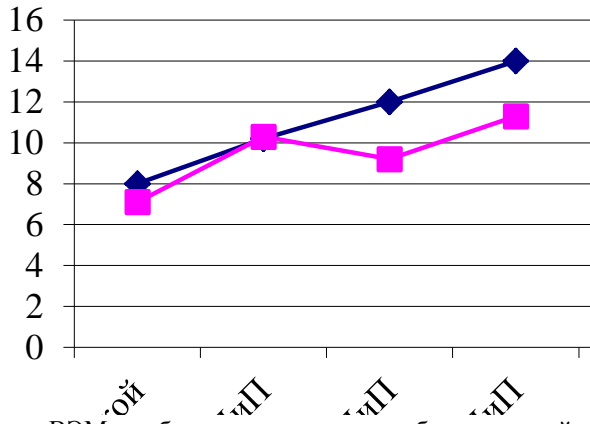


Рис. 3. Продолжительность ВЭМ-пробы у пациентов с тромболитической терапией в зависимости от развития стенокардии

Величина мощности выполняемой нагрузки увеличилась к 3-му месяцу как среди пациентов без СК, так и у больных с последующим ее возникновением. В течение года мощность нагрузки у обследуемых без коронарной недостаточности увеличилась с 75 до 125 ватт, достигая максимальных значений к 12-ому месяцу наблюдения ($p < 0,05$).

В группе пациентов после ЧКВ и рецидивом СК отсутствовал прирост мощности выполняемой ФН к 6-ому и 12-ому месяцам. Мощность нагрузки у обследуемых с ТЛТ к шестому месяцу уменьшилась со 100 до 87,5 ватт ($p < 0,05$), а к 12-му месяцу снова возросла до значения 100 ватт ($p < 0,05$).

Выявленные различия в показателях ВЭМ-пробы у обследуемых лиц с ТЛТ на 6-ом и 12-ом месяцах ПиП можно объяснить тем, что пик появления СК приходился на период с 4-го по 6-ой месяцы. Устранение причины стенокардии (стентирование клинкозависимой артерии) у этих пациентов способствовало достоверному увеличению времени и мощности выполняемой нагрузки ВЭМ-пробы к 12-му месяцу исследования.

В группе больных с проведенным чрескожным коронарным вмешательством и появлением СК повторно проводилось корректирующее ЧКВ (стентирование вновь появившихся стенозов или ангиопластика

рестеноза в установленных ранее стентах). В этой группе обследуемых общего прироста показателей ВЭМ-пробы к 12-ому месяцу исследования не наблюдалось, т.к. положительная динамика повторного ЧКВ нивелировалась появлением новых случаев СК с 7-го по 12-ый месяцы.

Снижение продолжительности и мощности ФН ВЭМ-пробы в динамике у пациентов с появлением СК отмечено в 17 (39,5%) случаях, а на повторной КАГ у них выявлено перекрытие просвета сосуда от 60 до 70%.

Ишемическая депрессия сегмента ST во время ВЭМ-пробы - безболевого или в сочетании с типичным ангинозным приступом - появилась у 15 мужчин (34,9%) обеих групп, а на повторной КАГ был выявлен рестеноз в стенке более 50% или гемодинамически значимый стеноз, перекрывающий просвет артерии более чем на 75%.

Отсутствие прироста продолжительности и мощности ФН ВЭМ-пробы в динамике наблюдалось в 11 (25,6%) случаях. При проведении КАГ у обследуемых с ЧКВ был выявлен рестеноз в стенке от 15 до 30%, а у больных с ТЛТ прогрессирование атеросклероза с формированием атеросклеротических бляшек в ИЗА, перекрывающих просвет сосуда до 60%. Такие изменения в коронарных артериях не привели к ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ во время ВЭМ-пробы или развитию типичного болевого приступа из-за отсутствия выраженного сужения диаметра просвета сосуда.

Таким образом, клиническая картина и динамика показателей ВЭМ-пробы тесно коррелируют с изменениями в коронарных артериях и являются предикторами прогноза в процессе реабилитации.

В группе больных с ЧКВ без возникновения приступов СК в течение года после ИМ уже к 3-му месяцу отмечается достоверное повышение КЖ по всем шкалам, достигая максимальных значений к 12-му месяцу, причем более высокие показатели зафиксированы по параметрам, отражающим изменение физического статуса, по сравнению с показателями, характеризующими психосоциальную составляющую КЖ (рис. 4).

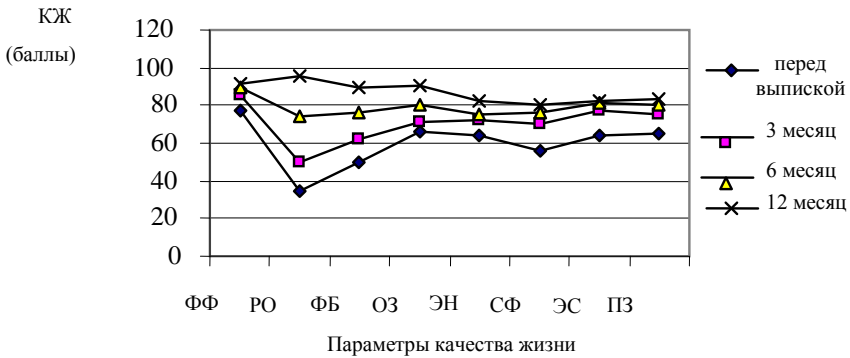


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни обследуемых с проведенным чрескожным коронарным вмешательством без последующего возникновения стенокардии

Аналогичная картина динамики параметров КЖ в течение первого года ПиП наблюдалась у пациентов после ТЛТ без стенокардии (рис. 5).

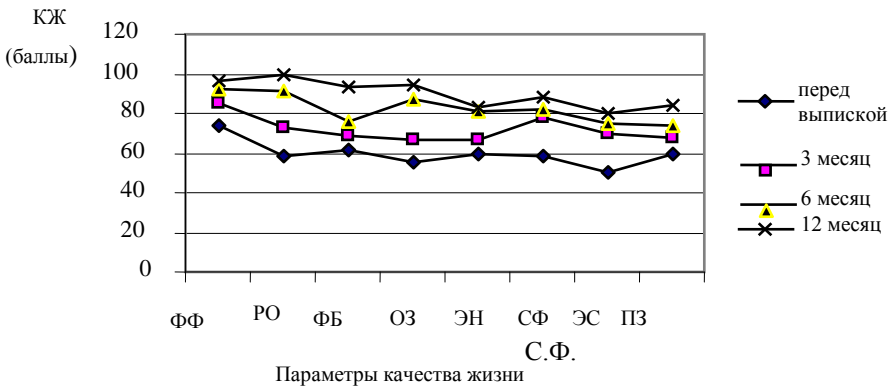


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни обследуемых с проведенной тромболитической терапией без рецидива стенокардии

Отметим, что показатели КЖ, оценивающие физический статус, были выше параметров психосоциального компонента.

Таким образом, нами установлено, что показатели КЖ отражают эффективность реабилитационных мероприятий, а высокий уровень КЖ может положительно влиять на течение восстановительного периода и возвращение к труду.

В настоящее время в медицине широко используются информационные технологии для избавления врача от трудоемкой деятельности, направленной на прогнозирование дальнейших исходов заболеваний (Оганов Р.Г. 2002, Jacobs D.R. et al 1999, Califf R.M. et al 2000, Marchioli R. et al 2001). Математическое моделирование нашло применение и в прогнозировании течения ИБС (Боева О.И. 2008, Мальгина М.П. 2008).

Для построения математических моделей прогноза появления стенокардии у больных с впервые развившимся неосложненным инфарктом миокарда нами использовались следующие признаки:

- x_1 - образование: средне-специальное - 0, высшее - 1;
- x_2 - курение до ИМ: нет - 0, да - 1;
- x_3 - наличие гипертонической болезни до ИМ: нет - 0, да - 1;
- x_4 - отягощенная наследственность по ИБС: да - 0, нет - 1;
- x_5 - длительность коронарного анамнеза: до 7 дней - 0, от 8 до 30 дней - 1, более 30 дней - 2;
- x_6 - длительность болевого приступа: 0-3 часа - 0; 4 - 6 часов - 1; 7-12 часов - 2; более 12 часов - 3;
- x_7 - реабилитация в санатории: да - 0, нет - 1;
- x_8 - уровень ОХС на момент ИМ: <5 ммоль/л - 0, ≥ 5 ммоль/л - 1;
- x_9 - уровень ЛПВП на момент ИМ: ≥ 1 ммоль/л - 0, <1 ммоль/л - 1;
- x_{10} - уровень ЛПНП на момент ИМ: $<3,5$ ммоль/л - 0, $\geq 3,5$ ммоль/л - 1;
- x_{11} - уровень ТГ на момент ИМ: $<1,7$ ммоль/л - 0, $\geq 1,7$ ммоль/л - 1;
- x_{13} - локализация ИМ: передняя - 1, задняя - 2, боковая - 3, циркулярная - 4;
- x_{14} - инфарктзависимая артерия: передняя нисходящая - 1, правая - 2, огибающая - 3;
- x_{15} - количество оставшихся пораженных сосудов: поражение только ИЗА - 0, ИЗА и поражение еще одного артериального бассейна - 1;
- x_{16} - количество установленных стентов;

x_{17} – терапия клопидогрелем: плавикс - 0, зилт -1;

x_{18} – группа инвалидности: нет - 0, есть - 1;

x_{19} – изменение времени выполнения велоэргометрической пробы по сравнению с предыдущими данными: уменьшение – 0, нет изменений показателя - 1, увеличение - 2;

x_{20} – изменение мощности выполненной нагрузки на велоэргометре по сравнению с предыдущим исследованием: уменьшение мощности нагрузки – 0, показатель остался на том же уровне – 1, есть прирост мощности - 2;

x_{21} – ангинозный приступ во время ВЭМ- пробы: нет - 0, да - 1;

x_{22} – депрессия сегмента ST более 1 мм на электрокардиограмме во время проведения велоэргометрической пробы: нет - 0, есть - 1;

показатели качества жизни по шкалам:

x_{23} – «физическое функционирование»;

x_{24} – «ролевые ограничения»;

x_{25} – «физическая боль»;

x_{26} – «общее здоровье»;

x_{27} - «энергичность»;

x_{28} – «социальное функционирование»;

x_{29} – «эмоциональное состояние»;

x_{30} – «психическое здоровье»;

изменение показателей качества жизни по сравнению с предыдущими данными: увеличение показателя - 0, показатель остался на том же уровне - 1, снижение показателя - 2;

x_{31} – продолжает курить: да - 0, нет - 1;

x_{32} - физическая активность: недостаточная - 0, оптимальная - 1;

Математическая модель прогноза развития стенокардии с 4-го по 6-ой месяц постинфарктного периода для пациентов после ЧКВ:

$$Y = 0,529338 x_5 + 0,661519 x_7 + 0,189642 x_{10} + 0,402926 x_{11} + 0,413268 x_{16} + 0,559902 x_{17} + 0,261312 x_{21} + 0,214245 x_{26} + 0,384589 x_{27} + 0,33299 x_{28} + 0,364374 x_{29} - 1,25383 x_{32} - 2,54926$$

Математическая модель прогноза возникновения стенокардии с 7-го по 12-ый месяц постинфарктного периода для пациентов после ЧКВ:

$$Y = 0,38603 x_3 - 0,24816 x_4 + 0,251838 x_5 + 0,367647 x_6 - 0,25184 x_{19} + 0,483456$$

Математическая модель прогноза развития стенокардии с 4-го по 6-ой месяц постинфарктного периода для пациентов после ТЛТ:

$$Y = 1,04208 x_2 - 0,3085 x_3 + 0,496057 x_5 - 0,36268 x_7 + 0,463891 x_{11} + 0,1374 x_{13} + 0,1953 x_{18} - 0,0116 x_{20} - 0,3061 x_{24} - 0,0119 x_{30} - 0,0511 x_{31} - 0,3156 x_{32} + 0,05727$$

Математическая модель прогноза возникновения стенокардии с 7-го по 12-ый месяц постинфарктного периода для пациентов после ТЛТ:

$$Y = -0,3333 x_1 + 0,6666 x_3 + 0,3333 x_4 - 0,3333 x_7 + 0,3333 x_{10} + 0,3333 x_{11} - 0,3333 x_{31} - 0,6666 x_{32} - 9,3E^{-15},$$

где Y - показатель наличия или отсутствия СК в данный период времени;

x – оцениваемые характеристики пациентов.

При значениях Y , близких к нулю - стенокардия не возникнет;

При значениях Y , близких к единице - стенокардия появится.

В таблице 2 представлены составляющие, входящие в математические модели развития СК в различные сроки ПиП, а также нижняя граница 95% ДИ, определяющая предсказательную точность каждой из них.

Таблица 2

Характеристики математических моделей развития стенокардии в постинфарктном периоде в зависимости от реперфузионной терапии

Компоненты математических моделей	Время после ЧКВ (месяцы)		Время после ТЛТ (месяцы)	
	С 4 по 6	С 7 по 12	С 4 по 6	С 7 по 12
Факторы, влияющие на появление стенокардии	$x_5, x_7, x_{10}, x_{11}, x_{16}, x_{17}, x_{21}, x_{26}, x_{27}, x_{28}, x_{29}, x_{32}.$	$x_3, x_4, x_5, x_6, x_{19}.$	$x_2, x_3, x_5, x_7, x_{11}, x_{13}, x_{18}, x_{20}, x_{24}, x_{30}, x_{31}, x_{32}.$	$x_1, x_3, x_4, x_7, x_{10}, x_{11}, x_{31}, x_{32}.$
Свободный множитель	-2,549	0,4834	0,0572	$9,3E^{-15}$
Нижняя граница 95% ДИ	0,7092	0,90	0,94	0,86

Исходя из полученных результатов, установлено, что ряд клинических и лабораторных показателей, а также факторов риска ИБС, регистрируемых при впервые развившемся неосложненном инфаркте миокарда, и динамическое изменение показателей ВЭМ-пробы и качества жизни, способны определять постгоспитальный прогноз возникновения стенокардии. Для пациентов в зависимости от проведенной реперфузионной терапии независимые предикторы развития СК различались. Кроме того, для периодов с 4-го по 6-ой и с 7-го по 12-ый месяц факторы, влияющие на появление СК, также были различными.

Данные математические модели прогноза развития стенокардии апробированы на независимой выборке, состоящей из 100 больных с восстановлением кровотока по ИЗА при помощи ЧКВ и 100 пациентов, подвергшихся реперфузионной терапии методом ТЛТ (таб. 3).

Таблица 3

Результаты проверки математических моделей на независимой выборке

Параметры	Пациенты после ЧКВ		Пациенты после ТЛТ	
	4-6 месяц	7-12 месяц	4-6 месяц	7-12 месяц
Зарегистрированное количество пациентов со стенокардией, n	30	11	25	15
Расчетное количество пациентов со стенокардией, n	24	10	24	13
Полученная точность прогноза, %	80	90.9	96	86.6
Точность прогноза математической модели, %	71	90	94	86

Таким образом, при проверке четырех математических моделей для сроков ПиП с 4-го по 6-ой и с 7-го по 12-ый месяцы на независимых выборках мужчин трудоспособного возраста, перенесших ИМ с восстановлением кровотока по ИЗА методами первичного чрескожного коронарного вмешательства или ТЛТ, во всех случаях прогноз возникновения стенокардии был предсказан правильно с вероятностью выше, чем нижняя граница 95% ДИ, рассчитанная для каждой из математических моделей.

ВЫВОДЫ

1. Мужчин трудоспособного возраста на момент впервые развившегося у них неосложненного инфаркта миокарда характеризует высокая распространенность факторов риска ИБС: курения (88%), гиперлипидемии (70%), абдоминального ожирения (63%), гипертриглицеридемии (60%), низкого уровня липопротеинов высокой плотности (55%), гипертонической болезни (51%).

2. Время развития стенокардии в постинфарктном периоде зависит от вида проведенной реперфузионной терапии. После тромболитической терапии пик появления симптомов коронарной недостаточности приходится на 6-ой месяц, а после первичного чрескожного коронарного вмешательства регистрируются два пика - на 6-ом и 9-ом месяцах после развития инфаркта миокарда.

3. Показатели ВЭМ-пробы (продолжительность теста, мощность выполненной нагрузки, положение сегмента ST на электрокардиограмме) динамично изменяются в течение года после развития инфаркта миокарда в зависимости от состояния коронарного русла: стеноз артерии более 75% проявляется депрессией сегмента ST; сужение артерии от 60 до 70% - снижением продолжительности и мощности нагрузки; стеноз до 60% - отсутствием увеличения продолжительности и мощности выполняемой нагрузки.

4. Пациенты трудоспособного возраста в постинфарктном периоде, несмотря на комплекс проводимых реабилитационных мероприятий и отсутствие коронарной недостаточности, имеют сниженное качество жизни по шкалам, отражающим психосоциальный компонент.

5. Разработанные математические модели прогноза возникновения стенокардии в постинфарктном периоде, учитывающие имеющиеся факторы риска ИБС, клинические, лабораторные данные и динамику показателей качества жизни и параметров велоэргометрической пробы, позволяют принимать решения по организации реабилитационных мероприятий и путей их реализации.

6. Определяющими факторами, влияющими на появление стенокардии в период с 4-го по 6-ой месяцы для пациентов с чрескожным коронарным вмешательством являются недостаточная физическая активность, отсутствие санаторного этапа реабилитации, вид используемого клопидогреля в зависимости от фирмы-производителя и длительность коронарного анамнеза, а для больных, подвергнутых тромболитической терапии - курение до инфаркта миокарда, длительность коронарного анамнеза и исходно повышенный уровень триглицеридов.

7. Наибольшее значение для возникновения стенокардии в период с 7-го по 12-ый месяцы у пациентов после первичного чрескожного коронарного вмешательства имеют продолжительность ангинозного приступа, длительность коронарного анамнеза, уменьшение продолжительности выполнения велоэргометрической пробы и наличие гипертонической болезни до инфаркта миокарда. Для больных с тромболитической терапией наиболее значимыми предикторами являются недостаточная физическая активность в постинфарктном периоде, наличие гипертонической болезни до инфаркта миокарда, исходно повышенный уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, отсутствие санаторного этапа реабилитации, продолжающееся курение, отягощенная наследственность по ИБС и уровень образования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для пациентов трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда, включая санаторный этап реабилитации, целесообразна организация раннего активного диспансерного наблюдения с целью осуществления медикаментозной коррекции и немедикаментозного устранения ФР, особенно ожирения, табакокурения и низкой физической активности.

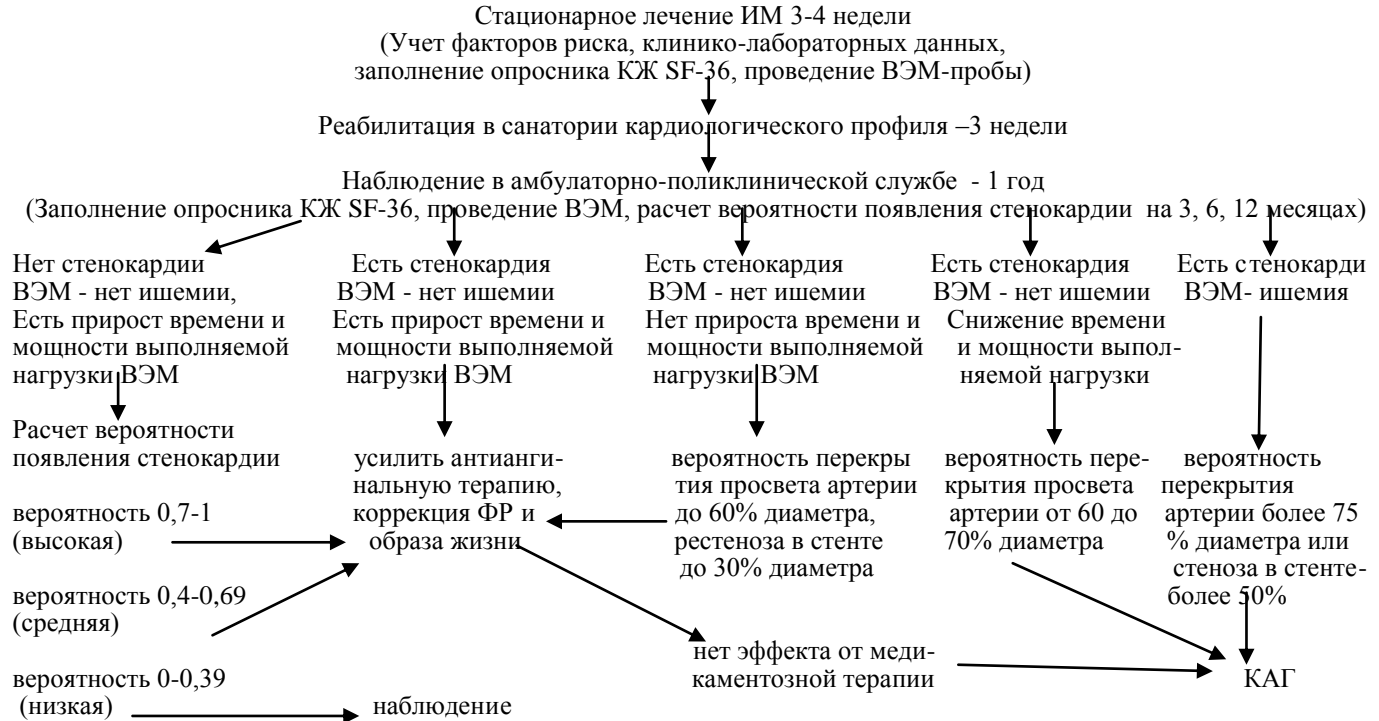
Всем пациентам с перенесенным ИМ необходимо проведение велоэргометрической пробы в динамике: перед выпиской из стационара, на 3-ем, 6-ом и 12-ом месяцах постинфарктного периода для своевременного обнаружения ишемии миокарда, обусловленной возможным рестенозом в стенте или прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях, с целью выбора оптимальной тактики лечения.

Пациентам трудоспособного возраста после перенесенного ИМ для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий в рамках диспансерного годичного наблюдения рекомендуется использование анкеты SF-36, позволяющей в динамике оценить изменения качества жизни.

Используя математические модели прогнозирования возникновения стенокардии для сроков с 4-го по конец 6-го месяца и с 7-го по 12-ый месяцы постинфарктного периода, учитывая вид проведенной реперфузионной терапии, определять вероятность рецидива коронарной недостаточности и принимать все меры для его предотвращения.

С целью оптимизации тактики постгоспитального ведения пациентов трудоспособного возраста, впервые перенесших инфаркт миокарда, рекомендуется разработанный нами алгоритм прогнозирования характера течения постинфарктного периода.

Алгоритм прогнозирования характера течения постинфарктного периода мужчин трудоспособного возраста крупного промышленного центра



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова Н.В. Первичный острый инфаркт миокарда у мужчин трудоспособного возраста: факторы риска и состояние коронарного русла / Н.В. Кузнецова, Я.Л. Габинский, И.Е. Оранский // Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию станции скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса. - Екатеринбург, 2008. - С. 180-182.
2. Кузнецова Н.В. Параметры качества жизни в прогнозе прогрессирования ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста после стентирования инфаркт-зависимой артерии / Н.В. Кузнецова, Я.Л. Габинский, И.Е. Оранский // Материалы IV съезда кардиологов Уральского федерального округа «От первичной профилактики к высоким технологиям». - Ханты-Мансийск, 2009. - С. 121-126.
3. Результаты велоэргометрической пробы у мужчин трудоспособного возраста после стентирования инфаркт-зависимой артерии в остром периоде неосложненного первичного инфаркта миокарда / Н.В. Кузнецова, О.В. Никифорова, Я.Л. Габинский, И.Е. Оранский // Материалы IV съезда кардиологов Уральского федерального округа «От первичной профилактики к высоким технологиям». - Ханты-Мансийск, 2009. - С. 126-130.
4. Кузнецова Н.В. Параметры качества жизни в прогнозе прогрессирования ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста с первичным неосложненным инфарктом миокарда / Н.В. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: Реалии и перспективы. - Москва, 2009. - прил. к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009. - №8(6), приложение 1. - С. 197.
5. Кузнецова Н.В. Результаты велоэргометрической пробы и данные коронароангиографии у пациентов со стенокардией, возникшей в течение года после перенесенного инфаркта миокарда / Н.В. Кузнецова // Материалы всероссийской 65-ой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», посвященной 80-летию Уральской Государственной Медицинской академии. - Екатеринбург, 2010. - С. 51-52.
6. Поражение коронарного русла и изменение показателей велоэргометрической пробы у мужчин с появлением стенокардии в течение первого года постинфарктного периода / Я.Л. Габинский, Н.В. Кузнецова, О.В. Никифорова, И.Е. Оранский // Уральский кардиологический журнал. - 2010. - № 1-2. - С. 48-54.
7. Габинский Я.Л. Прогнозирование вероятности появления стенокардии в течение первого года постинфарктного периода у мужчин трудоспособного возраста, подвергнутых тромболитической терапии / Я.Л. Габинский, Н.В. Кузнецова, И.Е. Оранский // Уральский кардиологический журнал. - 2010. - № 1-2. - С. 31-40.

8. Габинский Я.Л. Изменения показателей велоэргометрической пробы и поражение коронарного русла в зависимости от вида реперфузионной терапии у мужчин с появлением стенокардии в постинфарктном периоде / Я.Л. Габинский, Н.В. Кузнецова // Материалы Юбилейной Всеармейской научно-практической конференции, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне и 65-летию лечебно-диагностического центра 2 Центрального военного клинического госпиталя имени П.В. Мандрыка. - Москва, 2010. - С. 93-94.

9. Кузнецова Н.В. Модель прогнозирования появления стенокардии в течение 12 месяцев от развития инфаркта миокарда/ Н.В. Кузнецова, Я.Л. Габинский // Уральский медицинский журнал. – 2010. - № 7(72). – С.34-39.

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

n - количество

ВЭМ - велоэргометрия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЗА – инфарктзависимая артерия

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ - коронароангиография

КЖ - качество жизни

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОЗ – общее здоровье

ОХС – общий холестерин

ПЗ – психическое здоровье

ПиП – постинфарктный период

РО – ролевые ограничения

СК - стенокардия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СФ – социальное функционирование

ТГ - триглицериды

ТЛТ – тромболитическая терапия

ФБ – физическая боль

ФН – физическая нагрузка

ФР – факторы риска

ФФ – физическое функционирование

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭН - энергичность

ЭС – эмоциональное состояние

Кузнецова Наталья Викторовна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ТЕЧЕНИЯ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН С ВПЕРВЫЕ
РАЗВИВШИМСЯ НЕОСЛОЖНЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 05.10.2010 г.

Подписано в печать 05.10.2010 г. Формат 60х84 1/16 Усл. печ. л. 1,6.

Тираж 100 экз. Заказ № 57.

Отпечатано в типографии ГОУ ВПО УГМА Росздрава,
г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

